



TITLE:

結節性硬化症に合併した腎細胞癌 の1例

AUTHOR(S):

垣本, 健一; 森, 直樹; 鄭, 則秀; 原, 恒男; 小出, 卓生

CITATION:

垣本, 健一 ...[et al]. 結節性硬化症に合併した腎細胞癌の1例. 泌尿器科紀
要 1999, 45(5): 335-338

ISSUE DATE:

1999-05

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/114046>

RIGHT:

結節性硬化症に合併した腎細胞癌の1例

大阪厚生年金病院泌尿器科 (部長: 小出卓生)

垣本 健一, 森 直樹, 鄭 則秀

原 恒男, 小出 卓生

A CASE OF RENAL CELL CARCINOMA ASSOCIATED
WITH TUBEROUS SCLEROSIS

Ken-ichi KAKIMOTO, Naoki MORI, Norihide TEI,

Tsuneo HARA and Takuo KOIDE

From the Department of Urology, Osaka Kosei-Nenkin Hospital

Tuberous sclerosis is associated commonly with renal angiomyolipoma. On the other hand, the relation between tuberous sclerosis and renal cell carcinoma is not widely recognized. We report a case of renal cell carcinoma of the right kidney associated with tuberous sclerosis.

(Acta Urol. Jpn. 45 : 335-338, 1999)

Key words: Renal cell carcinoma, Tuberous sclerosis

緒 言

結節性硬化症は全身の外胚葉, 中胚葉由来の諸臓器に異常をきたす可能性のある遺伝性疾患である。その半数以上に腎血管筋脂肪腫 (以下腎 AML) を合併しやすいことはよく知られているが, 腎細胞癌を合併したという報告は稀である。今回, われわれは結節性硬化症に腎細胞癌を合併した1例を若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 39歳, 女性

主訴: 右季肋部痛

家族歴: 家族には結節性硬化症の発症はみえていない。

既往歴: 1996年7月痙攣発作を起こし, 以後近医でphenytoin 錠 300 mg/day を投与されていた。それ以前の痙攣の既往に関しては患者の記憶が曖昧なため詳細不明である。また, 小学生時より頬部小丘疹が多発し, 高校卒業後, 腰部の結節の集簇に気づき, その後爪周囲部の褐色丘疹が複数の指に出現しているのを自覚するも放置していた。その他, 1992年当院産婦人科で子宮筋腫に対する単純子宮摘除術を施行された。

現病歴: 1997年5月頃より右季肋部痛出現し, 他院で腹部超音波検査, CT, MRI を施行したところ右腎腫瘍を指摘されるも, 同年6月10日患者の希望で当科初診, 精査 加療目的で同年6月16日入院となった。

入院時現症: 軽度の知能低下を認めた。身長 149 cm, 体重 69 kg, 肥満。血圧 122/78 mmHg, 脈拍

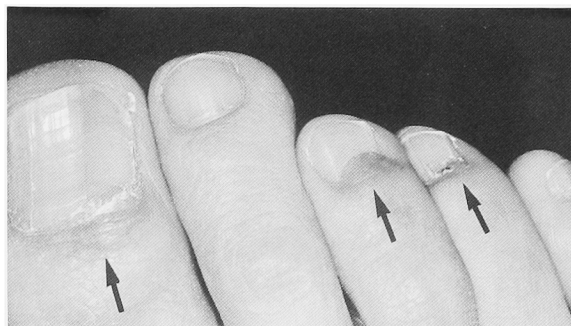


Fig. 1. Periungual fibroma (arrows).

66/分。胸腹部には手術痕以外, 理学的異常所見を認めず 表在リンパ節は触知しなかった。(皮膚所見) 下眼瞼から頬部に帽針頭までの丘疹が多発し, 蝶形紅斑を認めた。両側腰背部に小豆大までの円形表面平滑な腫瘍の集簇3カ所。右第1, 3, 4趾後爪部に表面粗雑, 弾性硬, 褐色の丘疹があり, 同部位から爪甲の変形を認めた (Fig. 1)。

入院時検査成績: 末梢血液検査, 血液生化学検査, 検尿結果に異常所見は認めなかった。

眼底検査: 異常所見なし。脳波検査: 正常。

画像検査: 胸部X線には異常所見なし。頭部 CT にて左側脳室前角内側および体部外側壁に石灰化像を認めた (Fig. 2)。腎超音波検査で右腎中部に腎実質よりやや low echoic な径約 3.0 cm の腫瘍陰影があり, DIP では同部の腎輪郭突出を認めた。腹部 CT では, 右腎中部から右後方腎外に突出する径 3.5 cm の腫瘍と, 右腎下極内側に径 2.5 cm の腫瘍を認め, 両者とも単純 CT では腎実質に比し, やや high density, 造影剤にて均一に増強を受けた。両腫瘍とも石灰化や

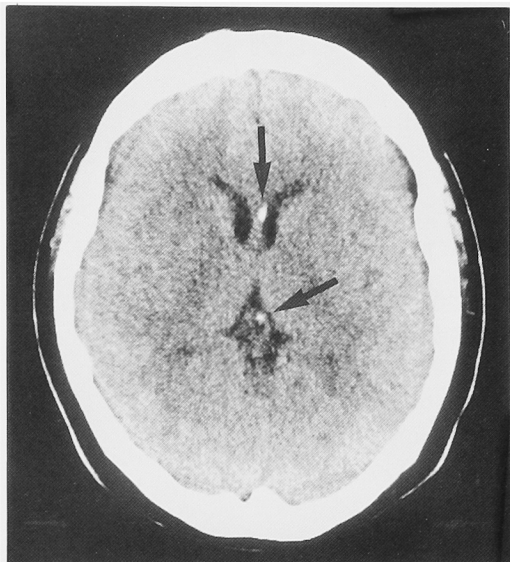


Fig. 2. CT scan showed calcifications along the cerebral ventricle (arrows).

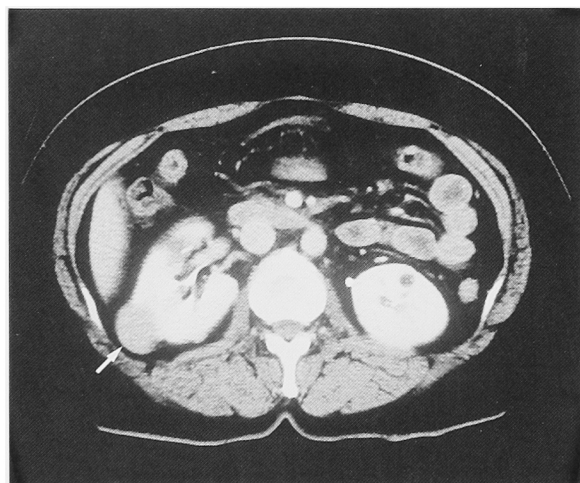


Fig. 3. Enhanced CT scan demonstrated a mass arising from the right kidney (arrow).

脂肪成分は認められなかった。また、左腎内に嚢胞を認めた (Fig. 3)。腹部血管造影では右腎上極、中部外側、下極に3つの hypervascular な腫瘍があり、腫瘍は静脈相で均一に濃染した。AML を示唆する microaneurysma 像や静脈相での onion-peel appearance はなかった (Fig. 4)。以上より AML, 腎細胞癌, 腎 oncocytoma のいずれかが、結節性硬化症に合併したものと考えられた。

1997年7月2日全身麻酔下、右腰部斜切開にて後腹膜腔に到達した。腎門部をクランプ、阻血した後、中部外側の腫瘍に対し核出術を施行し術中迅速病理診断に供したところ、その診断は、N/C 比の小さい過形成細胞が単調に増殖しており悪性所見なしとの結果であった。残り2つの腫瘍は、たとえ AML であっても将来的に自然破裂のリスクがあるため、部分切除術を行い手術を終了した。なお、観察できる範囲にリン

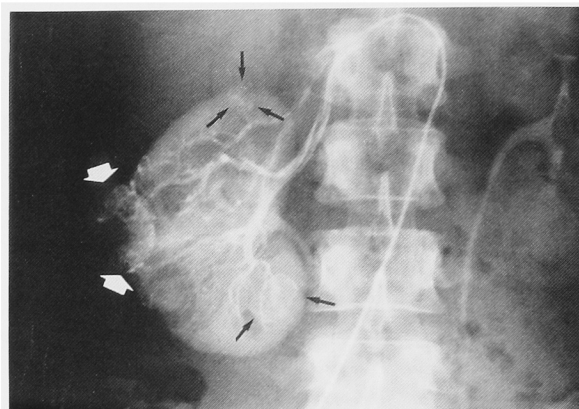


Fig. 4. Right renal selective antidiography revealed three hypervascular areas (arrows).

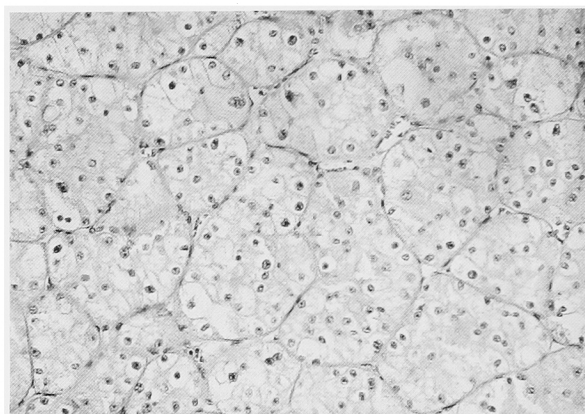


Fig. 5. Microscopic examination showed renal cell carcinoma consisting of common type, granular cell subtype and grade 2 tumor cells (H & E staining, $\times 100$).

パ節の腫大は認められなかった。3つの腫瘍は径 3.5, 2.5, 1.0 cm で、表面平滑、断面は均一、灰褐色であった。術後経過には特に問題はなかった。

永久標本病理診断：3つの腫瘍のすべてが renal cell carcinoma, common type, granular cell subtype, G2, INF- α , pT1 であった (Fig. 5)。

患者は同年8月10日に略治退院となり、追加治療なしで現在まで約1年経過しているが、再発や遠隔転移の兆候は認められていない。

考 察

結節性硬化症は常染色体優性遺伝する全身性多系統疾患である。顔面脂腺腫、てんかん、精神発達遅延が古典的な3主徴とされるが、3つすべてが揃わない不全型も多い。本症例は、腰背部腫瘍の組織診断でも確認されており、完全型の結節性硬化症と思われる。

結節性硬化症に合併しやすい腎病変として AML がよく知られており、その頻度は50~80%といわれており、また腎嚢胞の合併も約20%と比較的多いとされる¹⁾。しかし腎細胞癌合併例の報告は稀で、われわれ

Table 1. List of case reports of renal cell carcinoma associated with tuberous sclerosis

症例数	報告者	報告年	年齢	性別	患側	他の腎合併病変	手術	予 後		文 献
1	牧田ら	1954	41	男	片側	不明	施行せず	術前	死亡	慶応医 28 : 164-168
2	Jochimsen ら	1969	31	女	両側	PCKD*	両側腎摘除術+腎移植術	48カ月経過	生存	JAMA 210 : 1721-1724
3	Honey ら	1977	18	女	両側	AML	腎摘除術+対側腎部分切除術	60カ月経過	生存	Br J Urol 49 : 441-446
4	Barbour ら	1978	28	男	両側	PCKD*, AML	両側腎摘除術+腎移植術	3 カ月経過	生存	Urology 12 : 694-698
5	Gutierrez ら	1979	24	女	片側	AML	腎摘除術	13カ月後	癌死	AJR 132 : 848-850
6	Lynne ら	1979	27	女	両側	PCKD*, AML	両側腎摘除術+腎移植術	42カ月経過	生存	Urology 14 : 174-176
7	Suslavich ら	1979	39	女	片側	(-)	腎部分切除術		不明	AJR 133 : 524-526
8	吉尾ら	1982	42	男	片側	(-)	腎摘除術		不明	日泌尿会誌 73 : 838
9	竹内ら	1984	29	男	片側	(-)	腎摘除術	28カ月後	癌死	泌尿紀要 30 : 671-678
10	Shapiro ら	1984	23	女	両側	(-)	両側腎部分切除術		不明	J Urol 132 : 1170-1174
11	Graves ら	1986	29	男	片側	AML	腎摘除術	2 週間後	他因死	J Urol 135 : 122-123
12	佐藤ら	1986	42	女	片側	AML	腎摘除術	84カ月経過	生存	姫路赤十字病院誌 12 : 15-28
13	Weinblatt ら	1987	14	女	両側	AML	腎摘除術+対側腎部分切除術	36カ月経過	生存	Pediatrics 80 : 898-903
14	Taylor ら	1988	15	男	両側	PCKD*, AML	両側腎摘除術	24カ月経過	生存	J Urol 141 : 930-932
15	安川ら	1989	18	女	片側	(-)	腎摘除術	3 カ月後	他因死	泌尿紀要 35 : 2135-2138
16	山中ら	1990	25	女	片側	AML	腎摘除術		不明	日泌尿会誌 81 : 304-307
17	Washecka ら	1991	19	女	両側	Cyst	腎摘除術+対側腎部分切除術	60カ月経過	生存	Urology 37 : 340-343
18	Ohigashi ら	1991	37	女	片側	AML	腎部分切除術	6 カ月経過	生存	Urol Int 47 : 160-163
19	Hardman ら	1993	50	女	片側	AML	腎摘除術	11カ月後	癌死	Br J Urol 72 : 983-984
20	中村ら	1994	40	男	片側	AML	腎摘除術	11カ月	他因死	泌尿紀要 40 : 703-706
21	影山ら	1996	37	女	両側	(-)	両側腎部分切除術		不明	臨放 41 : 697-700
22	Bjornsson ら	1996	19	女	片側?	AML	腎摘除術	18カ月目	癌死	Am J Pathol 149 : 1201-1208
23			54	女	不明	AML	施行せず	1 カ月後	癌死	
24			38	女	片側	AML	腎摘除術	204カ月経過	生存	
25			23	男	不明	AML	施行せず	3 カ月後	癌死	
26			34	女	片側	AML	腎摘除術	16カ月経過	生存	
27			49	女	片側?	不明	腎摘除術	74カ月後	癌死	
28	Aoyama ら	1996	21	女	両側	AML	腎摘除術+対側腎生検術	3 カ月後	癌死	Int J Urol 3 : 150-151
29	澤田ら	1997	56	男	片側	Cyst	腎摘除術		不明	日皮膚会誌 107 : 986
30	Hidai ら	1997	42	男	両側	PCKD*	両側腎摘除術	72カ月経過	生存	Int J Urol 4 : 86-89
31	杉本ら	1997	21	女	片側	AML	腎摘除術		不明	泌尿紀要 43 : 33-35
32	自験例	1998	39	女	片側	Cyst	腎部分切除術	13カ月経過	生存	

PCKD*: polycystic kidney disease.

が調べ得たかぎり, 欧米文献も含め結節性硬化症に腎細胞癌を合併したものは自験例も含め32例であった (Table 1). 若年発症 (平均年齢32歳) かつ女性に多い (男: 女 = 1 : 2.2) という特徴があった. その発生頻度については, 種々の報告はあるものの^{1,2)}記載している成書はなく現時点では定説を得るに至っていない. 明らかに患側が判明した30例中11例 (37%) が両側例であったが, これは結節性硬化症の合併とは関係のない両側腎細胞癌の発生頻度が1.8~3.8%といわれているのに比べ³⁾有意に高率であった. 結節性硬化症に合併する腎細胞癌は, 通常の腎細胞癌に比べて比較的良好的経過をたどる, すなわち, 両側性に発生し

やすいわりには遠隔転移が少ないとの報告もある^{4,5)}しかし, これは (1) AML や嚢胞などの随伴病変が治療される際に, 偶然存在する腎細胞癌がごく早期に治療された場合, または (2) 観察期間が十分でない, のいずれかの可能性が考えられる. 実際, 腎細胞癌の転移により死亡した症例の報告もあり, 原則的には malignant potential を持つものと認識すべきであろう.

診断に際しては, 最も合併頻度の高い AML との鑑別が重要となる. 脂肪成分を含む典型的な AML ならば, 超音波検査で高エコーを呈し, CT にて脂肪成分が低吸収値を呈し, 腎動脈造影検査では, 動脈相

での microaneurysm, 静脈相での onion-peel appearance といった特徴的所見が得られるであろう。ところが, AML の約15%が脂肪成分の証明できない腫瘍であるといわれ, さらに腎動脈造影上, AML の特徴的所見が得られたのは50%以下で, 腎細胞癌でも同様の所見となることもある⁶⁾との報告もあり両者の鑑別は困難なことが多い。また, 石灰化を伴う腎腫瘍は AML よりも腎細胞癌を疑うべきとの意見もあるが⁶⁻⁸⁾, あくまで参考所見にすぎないと思われる。したがって結節性硬化症の腎合併病変として, 頻度はそれほど高くないであろうが, 腎細胞癌も常に念頭に置くべき疾患であろう。

治療法に関しては, まだ症例数が少なく一概にはいえないが, 前述したように両側発生例も比較的多いこと, および結節性硬化症患者の場合, 新病変が同側腎あるいは対側腎にできる可能性が明らかでない⁹⁾ことから, 技術的に可能ならば腎部分切除術あるいは腫瘍核出術といった腎保存手術が最も適当かと思われる。手術に先立ち fine needle biopsy により組織診断を得るのも考慮されるべきかもしれないが, 最終的な診断は術中迅速病理診断あるいは術後の病理診断で得られることになるものと思われる。本症例では永久病理診断が出た時点で, 将来の対側腎細胞癌発生の可能性を考えると共に, われわれが行った腎保存手術にて腫瘍は完全摘除されていると判断し追加治療は施行しなかった。

近年, ポジショナルクロニング法により結節性硬化症の原因遺伝子が同定され, それが癌抑制遺伝子であることも判明している^{10,11)}。その遺伝子に変異が起こり腫瘍が発生していくものと考えられているが, 今後の研究に興味がもたれるところである。

結 語

結節性硬化症に合併した腎細胞癌の1例を報告した。文献上, 両側発生例が比較的多く, 片側例でも可能ならば腎保存手術を施行するのが望ましいと考えられた。

なお, 本論文の要旨は第164回日本泌尿器科学会関西地方

会で発表した。

文 献

- 1) Stillwell TJ, Gomez MR and Kelalis PP: Renal lesions in tuberous sclerosis. *J Urol* **138**: 477-481, 1987
- 2) Hajdu SI and Foote FW: Angiomyolipoma of the kidney: report of 27 cases and review of the literature. *J Urol* **102**: 396-401, 1969
- 3) Washecka R and Hanna M: Malignant renal tumors in tuberous sclerosis. *Urology* **37**: 340-343, 1991
- 4) Honey RJ and Honey RM: Tuberous sclerosis and bilateral renal carcinoma. *Br J Urol* **49**: 441-446, 1977
- 5) Weinblatt ME, Kahn E and Kochen J: Renal cell carcinoma in patients with tuberous sclerosis. *Pediatrics* **80**: 898-903, 1987
- 6) Shapiro RA, Skinner DG, Stanley P, et al.: Renal tumors associated with tuberous sclerosis: the case for aggressive surgical management. *J Urol* **132**: 1170-1174, 1984
- 7) Taylor RS, Joseph DB, Kohaut EC, et al.: Renal angiomyolipoma associated with lymph node involvement and renal cell carcinoma in patients with tuberous sclerosis. *J Urol* **141**: 930-932, 1989
- 8) Suslavich F, Older RA and Hinman CG: Calcified renal carcinoma in a patient with tuberous sclerosis. *Am J Roentgenol* **133**: 524-526, 1979
- 9) Srinivas V, Herr HW and Hajdu EO: Partial nephrectomy for a renal oncocytoma associated with tuberous sclerosis. *J Urol* **133**: 263-265, 1985
- 10) van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, et al.: Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science* **277**: 805-808, 1997
- 11) The European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium: identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* **75**: 1305-1315, 1993

(Received on October 5, 1998)

(Accepted on February 1, 1999)